

Boletim Epidemiológico Paulista

ISSN 1806-423-X
ISSN 1806-4272 – online

BEPA 63

Volume 6 Número 63 março/2009

BEPA

Boletim Epidemiológico Paulista

ISSN 1806-423-X

Volume 6 Nº 63

março de 2009

Nesta Edição

- Epidemiologia do câncer de mama em pacientes do Sul do Brasil** 4
Epidemiology of breast cancer in patients from South of Brazil
- Identificação de antifúngicos azólicos em produtos manipulados por CLAE-UV** 15
Identification of azoles antifungics in compounded pharmaceuticals for HPLC-UV
- Detecção de triatomíneos da espécie *Rhodnius neglectus* em área urbana de municípios da região de Araçatuba** 20
*Thriatomine of the *Rhodnius neglectus* species detection in urban area of the cities in the region of Araçatuba*
- Febre amarela silvestre, Estado de São Paulo, 2009** 24
Wild yellow fever, State of São Paulo, 2009
- Resumo de teses** 28
Summary of thesis
- Instruções aos Autores** 34
Author's Instructions

Expediente

Editor Geral

Clelia Maria Sarmiento Souza Aranda

Editores Associados

Afonso Viviane Junior - SUCEN/SP
Ana Freitas Ribeiro - CVE/CCD/SES-SP
Fernando Fiuza - Instituto Clemente Ferreira/CCD/SES-SP
Koshiro Otani - Cerest/CCD/SES-SP
Lilian Nunes Schiavon - CD/CCD-SES-SP
Marcos da Cunha Lopes Virmond - ILSL/CCD/SES-SP
Maria Clara Gianna- CRT/DST/Aids/CCD/SES-SP
Maria Cristina Megid - CVS/CCD/SES-SP
Marta Lopes Salomão - IAL/CCD/SES-SP
Neide Yume Takaoka - Instituto Pasteur/CCD/SES-SP

Comitê Editorial

Adriana Bugno - IAL/CCD-SES-SP
Artur Kalichmam - CRT/AIDS/CCD/SES-SP
Cristiano Corrêa de Azevedo Marques - CCD/SES-SP
Dalma da Silveira - CVS/CCD-SES-SP
Gerusa Figueiredo - CCD/SES-SP
José da Silva Guedes - Santa Casa-SP
Maria Bernadete de Paula Eduardo - CVE/CCD/SES-SP
Maria de Fátima Costa Pires - PPG/CCD/SES-SP
Telma Regina Carvalhanas - CVE/CCD/SES-SP
Vera Camargo-Neves - CCD/SES-SP
Virgília Luna - SUCEN/SES-SP

Consultores Científicos

Albert Figueiras - Espanha
Alexandre Silva - CDC Atlanta
Eliseu Alves Waldman - FSP/USP-SP
Expedito José de Albuquerque Luna - USP
Carlos M. C. Branco Fortaleza - FM/Unesp/Botucatu- SP
Gonzalo Vecina Neto - FSP/USP
José Cássio de Moraes-FCM-SC/SP
Gustavo Romero - UNB/CNPQ
Hiro Goto - IMT/SP
José da Rocha Carvalheiro - FIOCRUZ-RJ
Luiz Jacintho da Silva - FM/Unicamp
Maria Mercia Barradas - ABEC
Myrna Sabino - IAL/CCD/SES-SP
Paulo Roberto Teixeira - OMS
Ricardo Ishak - CNPQ/UF Pará
Roberto Focaccia - IER/SES-SP
Vilma Pinheiro Gawyszewsk - OPAS

Coordenação Editorial

Cecília Abdalla
Cláudia Malinverni
Letícia Maria de Campos
Sylia Rehder

Núcleo de Comunicação - CCD/SES-SP

Projeto gráfico/editoração eletrônica

Marcos Rosado - Núcleo de Comunicação - CCD/SES-SP
Zilda M Souza - Nive/CVE/CCD/SES-SP



Endereço eletrônico:
<http://www.ccd.saude.sp.gov.br>
Os artigos publicados são de responsabilidade dos autores.
É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. Para republicação de qualquer material, solicitar autorização dos editores.

Epidemiologia do câncer de mama em pacientes do Sul do Brasil

Epidemiology of breast cancer in patients from South of Brazil

Marcia Maria Costa de Oliveira¹, Clarissa Torresan¹, Sarah Franco Vieira de Oliveira¹, Giovana Tardin Torrezan¹, Carolina Sens Abuazar¹, Rubens Silveira Lima^{2,3}, Cicero de Andrade Urban³, Luciane Regina Cavalli⁴, Enilze Maria de Souza Fonseca Ribeiro¹, Iglênir João Cavalli¹

¹Departamento de Genética. Universidade Federal do Paraná. Curitiba, PR, Brasil

²Hospital de Clínicas. Universidade Federal do Paraná. Curitiba, PR, Brasil

³Hospital Nossa Senhora das Graças. Curitiba, PR, Brasil

⁴Departamento de Oncologia. Georgetown University Medical Center. Washington, DC, Estados Unidos

Recebido 17/12/2008 – Aprovado em 27/2/2009

Resumo

O câncer de mama é a segunda neoplasia mais frequente em mulheres brasileiras. Dados do Instituto Nacional do Câncer (Inca) estimaram a ocorrência de 49.400 novos casos para o ano de 2008, no Brasil, com taxa de incidência de 51 casos a cada 100.000 mulheres. O Sul do País apresenta uma das mais altas taxas de incidência, com uma estimativa de 56,16 novos casos a cada 100.000 mulheres. Neste estudo, avaliamos 142 pacientes portadoras de carcinoma mamário, provenientes dessa região, em relação às características epidemiológicas e a parâmetros clínicos e histopatológicos. A média de idade das pacientes com diagnóstico confirmado foi de $57,7 \pm 13,7$ anos; 17,6% apresentaram menarca precoce (antes dos 12 anos de idade); 14,7% apresentaram menopausa tardia (após os 55 anos); 18,1% eram nulíparas e 13,9% tiveram a primeira gestação após os 30 anos. Aproximadamente 40% das pacientes declararam ter feito uso de contraceptivos orais durante mais de dez anos e 24% eram fumantes. Grau tumoral II ou III foi observado em 81,1% das pacientes, presença de metástase em linfonodos regionais em 48% e tumor maior que 2 cm em 86%, indicando que o diagnóstico foi realizado em um estágio já avançado da doença. Considerando-se que a detecção precoce do câncer de mama é fator decisivo na determinação do prognóstico, estudos epidemiológicos em diferentes regiões do Brasil são importantes para o desenvolvimento de melhores programas de prevenção e rastreamento.

Palavras-chave: epidemiologia; câncer de mama; fatores de risco; população brasileira.

Abstract

Breast cancer is the second most common malignancy in Brazilian women. It is estimated by the INCA (The Brazilian National Institute of Cancer) that 49,400 new cases will occur this year, a standardized incidence rate of 51 per 100,000 women. In South of Brazil, there is one of the highest incidences of breast cancer in the country: an estimation rate of 56,16 per 100,000 women. In this study we report the clinical and histopathological data from 142 breast cancer patients from this region. The mean age of the patients at diagnosis was 57.7 ± 13.7 years, 17.6% of patients presented early menarche (up to 12 years old), 14.7% presented late menopause (after 55 years), 18.1% were nulliparous and 13.9% reported first delivery after 30 years old. Almost 40% of patients declared the use of oral contraceptives for more than 10 years, and 24% were smokers. Tumors of histological grade II and III tumors were found in 81.1% of patients. Metastases in the lymph nodes were present in 48% of the cases and tumor size bigger than 2 cm in 86%. These histopathological characteristics are indicative of a diagnosis of advanced disease. Considering that early detection is a decisive factor to prognostic determination and highly affects survival rates, epidemiological studies characterizing breast cancer patients in the different geographic regions of the country are important to improve cancer controls methods, such as the development of prevention and screening programs to the Brazilian population.

Key words: epidemiology; breast cancer; risk factors; brazilian population.

Introdução

O câncer de mama apresenta grande impacto na sociedade devido à sua elevada incidência: segundo o Instituto Nacional do Câncer (Inca), é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o mais comum entre as mulheres¹; apresenta altas taxas de mortalidade (548 mil óbitos no ano de 2007, Organização Mundial de Saúde – OMS²); elevados custos sociais e importantes consequências físicas e psíquicas nas mulheres acometidas.

No Brasil, a cada ano, cerca de 22% dos casos novos de câncer em mulheres são de mama. De acordo com o Inca o número de casos esperados para 2008 era de 49.400, com um risco estimado de 51 casos para cada 100 mil mulheres. O Sul do Brasil exibe uma das mais altas taxas de incidência, com uma estimativa de 56,16 novos casos a cada 100.000 mulheres. Para o Estado do Paraná as estimativas para o ano de 2008 eram de 3.010 novos casos, sendo 700 apenas na cidade de Curitiba¹.

O carcinoma mamário origina-se da alteração (genética e/ou epigenética) de uma única célula da estrutura glandular mamária. A subsequente progressão do tumor ocorre pelo acúmulo de alterações em genes reguladores do crescimento e diferenciação celular, que resulta na expansão clonal e seleção dessas células³. Evidências indicam que células-tronco localizadas predominantemente nos ductos mamários podem ser o sítio de origem da neoplasia⁴.

Os principais fatores de risco para o câncer de mama relacionam-se com o histórico hormonal e reprodutivo da mulher, como menarca precoce (antes dos 12 anos de idade), menopausa tardia (após os 55 anos de idade) e número de filhos^{5,6,7}. Esse efeito é consequência do maior tempo de exposição ao estrogênio endógeno, um ativador da proliferação das células do tecido mamário, ao longo da vida dessas mulheres⁸. Também há indicações de que o uso de contraceptivos orais por longo período de tempo e/ou em dosagens elevadas

de estrogênio aumentam o risco de desenvolvimento do câncer de mama⁷.

A exposição a hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs), presentes em grande quantidade na fumaça do cigarro, a ingestão de dieta gordurosa e o consumo elevado de álcool são considerados os principais fatores de risco ambientais⁷. A Tabela 1⁹ apresenta os principais fatores de risco envolvidos no desenvolvimento do câncer de mama e o risco relativo para os grupos mais acometidos.

Os fatores prognósticos para o câncer de mama relacionam-se principalmente: aos fatores anatômicos (tamanho do tumor; comprometimento de linfonodos e subtipos histológicos); características patológicas quantitativas (grau histológico, necrose tumoral e índice mitótico); responsividade endócrina (receptores hormonais de estrogênio e progesterona); fatores moleculares específicos reguladores do crescimento tumoral (oncogenes e genes supressores tumorais); e os fatores preditivos de metástases específicos para os diferentes órgãos¹⁰.

De uma maneira geral o câncer de mama apresenta bom prognóstico, principalmente se

detectado precocemente. O tamanho e o estágio tumoral são os fatores que mais influenciam na sobrevida das pacientes¹¹. Estima-se que a sobrevida média geral cumulativa, após cinco anos, seja de 65% nos países desenvolvidos e de 56% nos países em desenvolvimento¹. No Brasil, as taxas de mortalidade são elevadas devido, principalmente, à detecção da doença em estágio avançado¹², o que demonstra a falta de um programa de rastreamento que inclua a realização de exame clínico das mamas, mamografia anual e a identificação de grupos populacionais com risco elevado para o desenvolvimento da doença¹³.

Metodologia

Este estudo foi realizado com dados epidemiológicos obtidos de 142 pacientes com carcinoma mamário atendidas no Hospital Nossa Senhora das Graças e no Hospital de Clínicas de Curitiba, Paraná. Por meio de entrevista pessoal, foram apresentadas às pacientes as informações sobre os objetivos da pesquisa e o formulário para assinatura do Consentimento Livre e Esclarecido. As mulheres

Tabela 1. Fatores de risco e risco relativo nos grupos mais acometidos por câncer de mama.

Fator	Risco relativo	Grupo de maior risco
Idade	>10	Quanto mais avançada
Idade da menarca	3	Antes dos 12 anos
Idade da menopausa	2	Depois dos 55 anos
Histórico familiar	≥2	Câncer de mama em parente de primeiro grau jovem
Idade da primeira gestação	3	Nulíparas ou idade da primeira gestação depois dos 40 anos
Doença benigna prévia	4-5	Hiperplasia atípica
Câncer na outra mama	>4	
Dieta	1.5	Alta ingestão de gordura saturada
Peso corporal		
Pós-menopausa	0,7	Índice de massa corpórea >35
Pré-menopausa	2	Índice de massa corpórea >35
Consumo de álcool	1.3	Consumo excessivo
Exposição a hormônios exógenos		
Contraceptivos orais	1.24	Uso corrente
Terapia de reposição hormonal	1.35	Uso ≥ 10 anos

Adaptado de McPherson K, Steel CM e Dixon JM⁹.

participantes responderam a um questionário pessoal que inclui idade e histórico hormonal e reprodutivo. As informações referentes aos parâmetros histopatológicos e clínicos foram obtidas dos laudos histopatológicos e prontuários de cada paciente. A ausência de algumas informações deve-se ao não registro das mesmas nos respectivos prontuários.

As informações obtidas a partir do questionário pessoal e dos laudos histopatológicos foram utilizadas para a análise dos parâmetros: idade, idade da menarca, idade da menopausa, uso de contraceptivos orais, histórico reprodutivo, idade da primeira gestação, tipo histológico do tumor, tamanho e grau de diferenciação tumoral, envolvimento de linfonodos regionais, resultados dos testes para receptor de estrogênio e

progesterona e amplificação do oncogene HER2(ERBB2). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Nossa Senhora das Graças (Registro CONEP: 7220; Parecer nº 251/2003). O período de coleta dos dados foi de março de 2004 a fevereiro de 2008, na cidade de Curitiba (PR), Brasil.

Resultados

Caracterização da amostra

Foram analisados os dados de 142 pacientes com média de idade de $57,7 \pm 13,7$ anos. As informações sobre histórico hormonal e reprodutivo, o uso de contraceptivos orais e hábito tabagista das pacientes encontram-se na Tabela 2.

Tabela 2. Informações pessoais, histórico reprodutivo e hormonal e hábito tabagista em 142 pacientes com câncer de mama.

	Média, \pm desvio	Nº	%	Total de informações
Idade	$57,7 \pm 13,7$ anos			142
≥40 anos		133	93,7	
<40 anos		9	6,3	
Idade da menarca	$13,15 \pm 1,72$ anos			142
<12 anos		25	17,6	
≥12 anos		117	82,4	
Idade da menopausa	$49,1 \pm 4,6$ anos			102
≥55 anos		15*	14,7	
<55 anos		87	85,3	
Histórico reprodutivo				105
Nulíparas		19	18,1	
Possuem filhos		86	81,9	
Primeira gestação > 30 anos		12	13,9	
Primeira gestação ≤ 30 anos		74	86,1	
Contraceptivos orais				60
Usuárias		28	46,7	
>10 anos		11	39,3	
5-10 anos		7	25	
<5 anos		10	35,7	
Não-usuárias		32	53,3	
Hábito tabagista				46
Fumantes		11	0,24	
Não-fumantes		35	0,76	

*Pacientes com idade superior a 55 anos que ainda não tiveram menopausa foram consideradas na contagem dos dados.

Parâmetros clínicos e histopatológicos

Os resultados dos parâmetros histopatológicos analisados nas 142 pacientes são apresentados na Tabela 3. Na Tabela 4 encontra-se a relação entre o tamanho e grau histológico do tumor com a presença/ausência de metástase em linfonodos regionais. A Tabela 5 apresenta as características histopatológicas dos carcinomas ductais e lobulares.

Discussão

O câncer de mama é uma doença heterogênea que apresenta variações histopatológicas e diferentes respostas clínicas, podendo ocorrer

na pré e pós-menopausa, com diferentes graus de agressividade tumoral e potencial metastático. Esta neoplasia atinge frequentemente mulheres com idade superior a 40 anos, embora tenha sido observado, em nível mundial, um aumento de sua incidência em faixas etárias menores¹⁴.

Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer¹, a maioria das pacientes afetadas por essa neoplasia encontra-se na faixa etária de 40 a 69 anos, com predominância do carcinoma esporádico, que representa cerca de 95% de todos os casos. Em torno de 5% dos tumores mamários são hereditários e ocorrem em mulheres mais jovens e com histórico familiar da

Tabela 3. Características histopatológicas dos tumores nas pacientes com câncer de mama.

	Nº	%	Total de informações
Grau de diferenciação tumoral			132
Grau I	26	19,7	
Grau II	67	50,8	
Grau III	39	29,5	
Tamanho do tumor (média: 3,5 ± 1,7 cm)			114
<2 cm	16	14	
2-5 cm	82	72	
>5 cm	16	14	
Metástase em linfonodos			125
Presença	60	48	
Ausência	65	52	
Receptor de estrogênio (RE)			78
Positivo	62	79,5	
Negativo	16	20,5	
Receptor de progesterona (RP)			70
Positivo	51	72,9	
Negativo	19	27,1	
Amplificação do HER2			74
Positivo	24	32,4	
Negativo	50	67,6	
Tipo histológico			138
Carcinoma ductal invasor	115	83,3	
Carcinoma lobular invasor	13	9,4	
Tipos histológicos raros	10	7,3	
Carcinoma ducto lobular infiltrante	1		
Carcinoma tubulo lobular infiltrante	2		
Carcinoma tubular invasor	2		
Carcinoma medular invasor	2		
Tumor filóide	1		
Carcinoma papilífero invasor	1		
Carcinoma apócrino	1		

Tabela 4. Relação entre o tamanho e o grau histológico do tumor com a presença/ausência de metástase em linfonodos regionais e valores do teste do qui-quadrado.

Características do tumor	Ausência de metástase		Presença de metástase		Total Nº	Qui-quadrado
	Nº	%	Nº	%		
<2 cm	13	100	0	0	13	$\chi^2_2 = 17,23$ P<0,001
2-5 cm	39	51,3	37	48,7	76	
>5 cm	3	21,4	11	78,6	14	
Grau I	20	76,9	6	23,1	26	$\chi^2_2 = 7,48$ P<0,05
Grau II	34	50,7	33	49,3	67	
Grau III	17	43,6	22	56,4	39	

Tabela 5. Comparação entre as características histopatológicas dos tumores ductais e lobulares e valores de qui-quadrado.

Características do tumor	Carcinoma ductal invasor			Carcinoma lobular invasor			Qui-quadrado
	%	Nº	Total	%	Nº	Total	
Tamanho do tumor			108			6	
<2 cm	13,9	15		16,7	1		$\chi^2_2 = 1,03$ P>0,5
2-5 cm	71,3	77		83,3	5		
>5 cm	14,8	16		0	0		
Grau histológico			121			11	
Grau I	19,8	24		18,2	2		$\chi^2_2 = 5,84$ 0,05<P<0,1
Grau II	47,9	58		81,8	9		
Grau III	32,2	39		0	0		
Metástase em linfonodos			91			9	
Ausência	51,6	47		55,6	5		$\chi^2_1 = 0,05$ P>0,8
Presença	48,4	44		44,4	4		
Receptor estrogênio			67			10	
Positivo	76,1	51		100	10		$\chi^2_1 = 3,01$ 0,05<P<0,1
Negativo	23,9	16		0	0		
Receptor progesterona			61			10	
Positivo	70,5	43		100	10		$\chi^2_1 = 3,95$ P<0,05
Negativo	29,5	18		0	0		
Amplificação do HER2			61			10	
Positivo	37,7	23		10	1		$\chi^2_1 = 2,95$ 0,05<P<0,1
Negativo	62,3	38		90	9		

doença, estando normalmente associado a mutações nos genes BRCA1/BRCA2¹⁵.

Na nossa amostra, das 142 pacientes, 133 (93,7%) tinham idade igual ou superior a 40 anos, e 9 (6,3%) tinham idade inferior a 40 anos por ocasião do diagnóstico, encontrando-se, portanto,

em média (57,7±13,7anos) dentro da idade esperada da confirmação do diagnóstico.

Neste estudo, a média de idade da menarca foi de 13,15 ± 1,72 anos. Das 142 pacientes analisadas, 25 (17,6%) apresentaram menarca precoce (antes dos 12 anos de idade). Essa frequência é inferior à encontrada por Pinho e

Coutinho¹⁶ (23,4%) e Lamas e Pereira¹⁷ (29,3%) em estudos com pacientes de Teresópolis (RJ) e Brasília (DF), respectivamente.

A média de idade da menopausa encontrada em nosso estudo foi $49,1 \pm 4,6$ anos ($n=98$). Das 102 pacientes analisadas, 15 (14,7%) com idade igual ou superior a 55 anos apresentaram (11) ou ainda não apresentaram (4) menopausa (menopausa tardia). Essa frequência é maior do que a encontrada no trabalho de Pinho e Coutinho (4,4%).

O maior tempo de exposição ao estrogênio endógeno é um importante fator de risco para o desenvolvimento do câncer de mama, não só por ser um ativador da proliferação das células do tecido mamário, mas também por admitir-se que possui um efeito antiapoptótico, impedindo a morte programada das células com danos no DNA e consequentemente com alterações em genes que controlam o ciclo celular¹⁸.

Das 105 pacientes das quais se obteve informação sobre o histórico reprodutivo, 19 (18,1%) eram nulíparas e 86 (81,9%) tiveram filhos. Dessas, 12 (13,9%) tiveram o primeiro filho após os 30 anos de idade. O aumento do risco de câncer de mama em nulíparas e com idade avançada está associado com a baixa diferenciação das estruturas na glândula mamária que retém uma grande quantidade de células epiteliais indiferenciadas, as células-tronco, susceptíveis à transformação neoplásica¹⁹.

Nas últimas décadas têm-se observado, no Brasil e no mundo, alterações nas taxas de mortalidade por câncer de mama em decorrência de mudanças sociodemográficas que alteraram a faixa etária e as taxas de fecundação da população. A região Sul do Brasil tem altos níveis de industrialização, e sua população apresenta os melhores indicadores de qualidade de vida do País. Um estudo sobre as taxas de mortalidade por câncer de mama em mulheres nos três Estados da região Sul (Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul), entre os anos de 1980 e 2002, revelou um aumento anual de 0,47 de óbitos por câncer de mama¹³. Segundo Gonçalves *et al.*¹³, esses dados refletem a carência de um programa de rastreamento

numa população em que se observa maior longevidade e melhor qualidade de vida.

Neste estudo, 46,7% (28/60) das pacientes declararam ter feito uso de contraceptivos orais. Dessas, 39,3% (11/28) utilizaram pílula durante mais de dez anos. Ainda não há um consenso na literatura acerca do aumento do risco de desenvolvimento de câncer de mama e o uso de contraceptivos orais. Alguns estudos demonstram que certos subgrupos de mulheres, particularmente as que usam pílulas com dosagens elevadas de estrogênios e/ou por longo período de tempo, têm maior risco⁷. Os resultados de uma meta-análise com 34 trabalhos de 17 países, entre eles o Brasil, sugerem que o uso dos contraceptivos orais está associado ao aumento do risco do câncer de mama em mulheres pré-menopausa ou com idade superior a 50 anos²⁰. Dados indicam que o risco diminui logo após a interrupção, atingindo os parâmetros normais em dez anos⁷.

As informações sobre o hábito tabagista foram obtidas em 46 pacientes, das quais 11 (24%) eram fumantes. Dados da literatura indicam que a associação do tabagismo com o câncer de mama também é controversa. Alguns estudos epidemiológicos sugerem associações positivas em certos subgrupos de mulheres, por exemplo, as muito jovens que durante a gravidez eram tabagistas²¹. No entanto, uma análise colaborativa com 53 estudos epidemiológicos mostrou que o tabagismo possui pouco ou nenhum efeito no risco de desenvolvimento do carcinoma mamário²².

Dentre as características histopatológicas de importância para o prognóstico da paciente está a metástase em linfonodos regionais. Os linfonodos axilares são os primeiros sítios de metástases no carcinoma mamário e indicam uma probabilidade maior de desenvolvimento de metástases à distância, podendo atingir sítios como ossos, fígado, pulmão e cérebro²³. Na nossa amostra, 48% (60/125) das pacientes apresentaram metástases em linfonodos, indicando um prognóstico desfavorável.

O tamanho do tumor é outro importante indicador prognóstico no carcinoma mamário. Chia e colaboradores²⁴ mostraram que pacientes com tumores de 2-5 cm apresentam taxa de

sobrevida menor (66%) do que pacientes com tumores menores que 1 cm (79%), e que tumores de maior tamanho estão, em geral, relacionados com a presença de metástases em linfonodos regionais.

Em nosso estudo, a média do tamanho do tumor obtida em 114 pacientes foi de $3,5 \pm 1,7$ cm, e 14% das pacientes apresentaram tumores maiores que 5 cm. Também foi possível observar que 78,6% (11/14) das pacientes que possuíam tumores maiores que 5 cm apresentaram metástases em linfonodos regionais, enquanto que nenhuma paciente com tumor menor que 2 cm apresentou metástase ($\chi^2_2=17,23$; $P<0,001$) (Tabela 4).

O grau de diferenciação histológica também é uma medida de grande utilidade na clínica e reflete o potencial de malignidade do tumor, indicando a sua maior ou menor capacidade de metastatização. Segundo a Organização Mundial de Saúde²⁵, os tumores classificam-se em: grau I (bem diferenciado), grau II (moderadamente diferenciado) e grau III (pouco diferenciado).

Na presente amostra, apenas 19,7% (26/132) das pacientes foram diagnosticadas com tumor de grau I, enquanto 80,3% (106/132) delas apresentavam graus mais avançados (II ou III) ao diagnóstico. Tumores com graus histológicos mais avançados também apresentaram-se relacionados com a presença de metástases em linfonodos regionais: 56,4% (22/39) das pacientes com tumor de grau III apresentaram metástase, enquanto apenas 23,1% (6/26) das pacientes com tumor de grau I apresentaram metástase em linfonodos ($\chi^2_2=7,48$; $P<0,05$) (Tabela 4).

Em relação aos fatores prognósticos de responsividade endócrina, a maioria das pacientes apresentou positividade na pesquisa de receptores de estrogênio (RE) e de progesterona (RP), 79,5% (62/78) e 72,9% (51/70), respectivamente. A amplificação do HER2 foi observada em 32,4% (24/74) das pacientes e 67,6% (50/74) eram negativas.

A presença desses marcadores tem sido interpretada como fator prognóstico e preditivo de resposta terapêutica²⁶. A maioria dos

autores demonstra que existe uma associação positiva entre a presença de um receptor hormonal (RH) e prognóstico mais favorável²⁶. Carcinomas com receptores de estrógenos e/ou progesterona positivos apresentam melhor evolução clínica. Já a amplificação do oncogene HER2 está associada a um pior prognóstico, com aumento do risco para recidivas e metástases²⁷.

Das pacientes analisadas, 83,3% (115/138) apresentaram carcinoma ductal invasor; 9,4% (13/138) carcinoma lobular; e em 7,3% (10/138) observou-se tipos histológicos raros. Esses resultados estão de acordo com as frequências descritas na literatura para os diferentes tipos histológicos de tumores mamários: cerca de 80% para os tumores do tipo ductal; 10% a 15% para os tumores lobulares; e menos de 10% para os subtipos raros⁴.

Os dados da literatura indicam, ainda, que os tumores lobulares invasivos (CLI) apresentam melhor prognóstico do que os carcinomas ductais invasivos (CDI). Um estudo realizado por Arpino *et al.*²⁸, no Texas (EUA), com 4.140 pacientes com ILC e 45.169 com IDC encontrou frequências maiores de RE+, RP+ e HER2- nas pacientes com carcinoma lobular. Nos nossos dados foi observada uma maior frequência de RP+ nas pacientes com tumores lobulares, quando comparadas às frequências encontradas em pacientes com tumores ductais ($\chi^2_1=3,95$; $P<0,05$). Dados indicando um melhor prognóstico, como menor grau histológico, RE+ e HER2- apresentaram-se na mesma direção ($0,05<P<0,10$) dos observados em pacientes com tumores lobulares de mama (Tabela 5).

O tamanho amostral de carcinomas lobulares (n=13) determina cautela na interpretação dos resultados observados, e devem ser investigados em amostras mais consistentes. Porém, devido à baixa frequência desses tumores na população, estudos epidemiológicos como o presente são importantes para a melhor caracterização e entendimento dos mecanismos envolvidos na etiologia e progressão desse tipo de tumor.

Nesta amostra, importantes fatores indicativos de maior agressividade tumoral foram

encontrados com alta frequência: grau tumoral de II ou III em 81,1% (107/132) das pacientes; presença de metástase em linfonodos regionais em 48% (60/125); e tamanho do tumor maior que 2 cm em 86% (98/114) das pacientes. Esses resultados provavelmente refletem a atual situação de países em desenvolvimento como o Brasil, em que a detecção da doença ocorre em estágio avançado, levando a taxas de mortalidade superior às encontradas em países desenvolvidos.

A detecção do câncer nos estádios iniciais possibilita um procedimento terapêutico menos agressivo e com maior possibilidade de cura da paciente. Os métodos disponíveis para detecção precoce incluem o autoexame mamário, exame clínico da mama, ultrassonografia, mamografia, ressonância magnética, punção aspirativa por agulha fina e *core biopsy*^{29,30}. Um estudo realizado pela Universidade Federal de Pelotas³¹ demonstrou que o exame clínico e a mamografia podem confirmar aproximadamente 70% e 83%, respectivamente dos casos de câncer.

No entanto, no Brasil o sistema preventivo é deficiente e mal distribuído, não disponibilizando uma estrutura que garanta a mamografia sistemática a todas as mulheres nas faixas etárias de maior risco³². Um estudo para avaliar a utilização da mamografia em serviços de saúde públicos e privados na cidade de Taubaté (SP) mostrou que quase a metade (45,8%) das 216 mulheres entrevistadas nos serviços públicos não tinha sido submetida à mamografia, enquanto que o rastreamento mamográfico prévio foi relatado pela grande maioria (79,5%) das 136 usuárias entrevistadas do sistema privado de saúde³³.

Segundo Taplin *et al.*³⁴, para a redução do número de casos com diagnóstico tardio é necessário um programa que priorize a parcela da população feminina ainda não rastreada, principalmente mulheres de baixa renda e menor nível educacional que são atendidas na rede pública de saúde.

Mesmo com todo investimento realizado pelos governos, sociedades e organizações não-governamentais, o câncer de mama constitui um grave problema de saúde pública no mundo, demonstrando a não efetividade das ações preventivas³⁵. Ainda não existem medidas práticas específicas de prevenção primária aplicáveis à população. Estudos observacionais têm sugerido que a prevenção do tabagismo, do alcoolismo, da obesidade, do sedentarismo e o incentivo ao aleitamento materno reduzem o risco de desenvolvimento da doença³⁶. No entanto, os avanços tecnológicos mais importantes têm sido direcionados para o diagnóstico precoce e para o tratamento^{37,38}, e, assim, os estudos de caráter descritivo e epidemiológico, como o presente, são importantes para a caracterização das pacientes afetadas por câncer de mama nas diferentes regiões do País, auxiliando no desenvolvimento de melhores programas de rastreamento na população brasileira.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); à Fundação Araucária e à Universidade Federal do Paraná pelo apoio financeiro.

Referências bibliográficas

1. Instituto Nacional de Câncer, Ministério da Saúde - Inca/MS [boletim na internet]. Estimativas 2008, 2007 [acesso em 22 mar 2009]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/versaofinal.pdf>.
2. World Health Organization – WHO [boletim na internet]. Mortality - Baseline Scenario 2008 [acesso em 22 mar 2009]. Disponível em: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/Dth7_2008.xls.
3. Polyak K. Breast cancer: origins and evolution. *J Clin Invest*. 2007;117:3155-63.
4. Vargo-gogola T, Rosen JM. Modelling breast cancer: one size does not fit all. *Nat Rev Cancer*. 2007;7:659-72.

27. Boecker W, Buerger H. Evidence of progenitor cells of glandular and myoepithelial cell lineage in the human adult breast epithelium: a new progenitor (adult stem) cell concept. *Cell Prolif.* 2003;36:73-84.
28. Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res.* 2004;6:149-56.
29. Sorensen J, Hertz A. Cost-effectiveness of a systematic training programme in breast self-examination. *Eur J Cancer Prev.* 2003;12:289-94.
30. McEvoy SP, Ingram DM, Byrne MJ, Joseph DJ, Dewar J, Trotter J, et al. Breast cancer in Western Australia: clinical practice and clinical guidelines. *Med J.* 2004;181:305-9.
31. Olinto MTA, Gigante DP, Menezes AM, Macedo S, Fuchs SC. Cobertura do exame físico de mama: estudo de base populacional em Pelotas, RS. *Rev. Bras. Epidemiol.* 2003;1:39-48.
32. Kligerman J. Fundamentos para uma política nacional de prevenção e controle do câncer. *Rev Bras Cancerol.* 2002; 48:3-7.
33. Marchi AA, Maria MSC, Fonsechi-Carvasan GA. Rastreamento mamográfico do câncer de mama em serviços de saúde públicos e privados. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2006;28:214-9.
34. Taplin SH, Ichikawa L, Yood MU, Manos MM, Geiger AM, Weinmann S, et al. Reason for late-stage breast cancer: absence of screening or detection, or breakdown in follow up? *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:1518-27.
35. Fogaça EIC, Garrote LF. Câncer de mama: atenção primária e detecção precoce. *Arq Ciênc Saúde.* 2004;11:179-81.
36. Curi Hallal AL, Gotlieb SLD, Latorre MRDO. Evolução da mortalidade por neoplasias malignas no Rio Grande do Sul, 1979-1995. *Rev Bras Epidemiol.* 2001;4:169-77.
37. Olsen O, Gotzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet.* 2001;358: 1340-2.
38. Schwartzmann G. Breast cancer in South America: challenges to improve early detection and medical management of a public health problem. *J Clin Oncol.* 2001;19:118-24.

Correspondência/Correspondence to:

Iglenir João Cavalli
Departamento de Genética
Caixa postal: 19071, 81531-970
Tel.: 55 41 3361-1556
E-mail: cavalli@ufpr.br

5. Lambe M, Hsieh CC, Chan HW, Ekblom A, Trichopoulos D, Adami HO. Parity, age at first and last birth, and risk of breast cancer: a population-based study in Sweden. *Breast Cancer Res Treat.* 1996; 38:305-11.
6. Greenlee RT, Murray T, Boldin S, Wingo P. Cancer statistics 2000. *CA Cancer J Clin.* 2000;50:7-33.
7. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer.* 2001;37:4-66.
8. Key TJ. Serum oestradiol and breast cancer risk. *Endocr Relat Câncer.* 1999;6:175-80.
9. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer – epidemiology, risk factors and genetics. *BMJ.* 2000;321:624-8.
10. Dhingra K, Hortobagyi GN. Critical evaluation of prognostic factors. *Semin Oncol.* 2006;23:436-45.
11. Soerjomataram I, Louwman MW, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JW. An overview of prognostic factors for long-term survivor of breast. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;107:309-30.
12. Schwartzmann G. Breast cancer in South America: challenges to improve early detection and medical management of a public health problem. *J Clin Oncol.* 2001;19:118-24.
13. Gonçalves ATC, Jobin PFC, Vanacor R, Nunes LN, Albuquerque IM, Bozzetti MC. Câncer de mama: mortalidade crescente na Região Sul do Brasil entre 1980 e 2002. *Cad Saúde Pública.* 2007;23:1785-90.
14. Freitas F, Menke CH, Passos EP, Rivoire WA. Rotinas em ginecologia. 6 ed. São Paulo: Artmed; 2006.
15. Guimarães JRQ. Manual de Oncologia. São Paulo: BBS; 2004.
16. Pinho VFS, Coutinho ESF. Variáveis associadas ao câncer de mama em usuárias de unidades básicas de saúde. *Cad Saúde Pública.* 2007;23:1061-9.
17. Lamas JM, Pereira MG. Fatores de risco para o câncer de mama e para lesões pré-malignas em mulheres assintomáticas no Distrito Federal. *Rev Bras Mastol.* 1999;9:108-14.
18. Narod SA, Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2. *Nature Reviews.* 2004;4:665-76.
19. Russo IH, Russo J. Mammary gland neoplasia in long-term rodent studies. *Environ Health Perspect.* 1996;104:938-67.
20. Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:1290-302.
21. Innes KE, Byers TE. Smoking during pregnancy and breast cancer risk in very young women (United States). *Cancer Causes Control.* 2001;12:179-85.
22. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW Jr et al. Alcohol, tobacco and breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer.* 2002;87:1234-45.
23. Clarke MF, Fuller M. Stem cells and cancer: two faces of eve. *Cell.* 2006;124:1111-5.
24. Chia SK, Speers CH, Bryce CJ, Hayes MM, Olivotto IA. Ten-year outcomes in a population-based cohort of node-negative, lymphatic, and vascular invasion-negative early breast cancers without adjuvant systemic therapies. *J Clin Oncol.* 2004;22:1630-7.
25. Scarff R, Torloni F. Histological typing of breast tumors. International histological classification of tumors. World Health Organization. 1968;2:20.
26. Einsenberg AJA, Koifman S. Câncer de mama: marcadores tumorais. *Rev Bras Cancerol.* 2001;47:377-88.

Identificação de antifúngicos azólicos em produtos manipulados por CLAE-UV

Identification of azoles antifungics in compounded pharmaceuticals for HPLC-UV

Blanca Elena Ortega Markman, Maria Regina Walter Koschtschak, Olívia Uessugui, Roberta Fiusa Magnelli, Elizabeth Meihuey Wu

Seção de Antibióticos. Serviço de Medicamentos. Instituto Adolfo Lutz. Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo, SP, Brasil

Recebido em: 27/11/2008 – Aprovado em 26/3/2009

Resumo

Os antifúngicos polienos e os azólicos compreendem os imidazóis representados pelo nitrato de miconazol e cetoconazol, e os triazólicos que têm o itraconazol e o fluconazol como representantes. São largamente prescritos para o tratamento de infecções sistêmicas causadas por fungos, principalmente em pacientes imunocomprometidos. Os medicamentos manipulados são desenvolvidos para atender o tratamento individualizado, e no Brasil estão regulamentados pela RDC nº 67, que instituiu as Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias (BPMF). Nossa instituição recebeu amostra de cápsulas manipuladas, identificadas como sendo de fluconazol, para verificação da identidade do produto. O método empregado foi o da USP-28 do ensaio de quantificação de cetoconazol, e teve as modificações de: coluna, comprimento de onda, fluxo, temperatura a 25°C, da fase móvel sendo ajustada a pH 5,6 com ácido acético glacial. Foram utilizados: HPLC Shimadzu CLASS-VP10, padrões de nitrato de miconazol e as bases de fluconazol, itraconazol, cetoconazol, secnidazol e tioconazol e metronidazol. Esses foram preparados na concentração de 100 µg/mL, assim como as soluções do conteúdo individual das cápsulas. Após o desenvolvimento cromatográfico das amostras e dos padrões, verificou-se que os tempos de retenção não foram semelhantes entre as cápsulas e os padrões, concluindo-se que não era fluconazol o seu conteúdo. O sistema cromatográfico mostrou-se eficiente na identificação dos seis antifúngicos com estruturas químicas semelhantes apresentando tempos de eluição diferentes, assim como o antiparasitário metronidazol com outra estrutura química. Esse método poderá ser de escolha para análise de antifúngicos, quando houver queixas relacionadas com a identidade do fármaco.

Palavras-chaves: cápsulas; manipulados; antifúngicos; fluconazol; azólicos; CLAE-UV.

Abstract

The polyenes and azoles antifungals comprise the imidazoles that are represented by miconazole nitrate and ketoconazole, and the triazolics are represented by fluconazole and itraconazole. They are widely prescribed for the treatment of systemic infections caused by fungi, especially in immunocompromised patients. The compounded pharmaceuticals are developed to attend individualized treatment and in Brazil they are regulated by the RDC No. 67 which established the Good Practices for Manipulated of Magistrates and Official Preparations for human use in Pharmacy (GPMP). The institute received samples of manipulated capsules identified as fluconazole to verify the identity of the product. The method employed was ketoconazole essay from USP-28 which have the following modifications: column, length wavelength, flow, temperature at 25°C; the mobile phase was adjusted to pH 5.6 with glacial acetic acid. used: Shimadzu HPLC CLASS-VP10, standards of miconazole nitrate and the bases of fluconazole, itraconazole, ketoconazole, secnidazole, tioconazole and metronidazole. These standards were prepared at concentration 100µg/mL, as well as the solutions of the individual contents of the capsules. After the chromatographic development of the samples and the standards, retention times were not similar between the capsules and standards. Conclusion was that the content of the capsules was not fluconazole. The chromatographic system proved effective in identification of six antifungals that have similar chemical structures and they showed different times of elution just like the antiparasitic metronidazole which has different chemical structure. This method could be a choice for the analysis of antifungal if there were complaints about the identity of the drug.

Key words: compounded pharmaceuticals; antifungal; azoles; fluconazole; CLAE-UV.

Introdução

Durante muitos anos, têm sido desenvolvidos inúmeros fármacos antifúngicos, entre eles os polienos e os azólicos, que compreendem os imidazois representados pelo miconazol e cetoconazol, e os triazólicos, que possuem estrutura semelhante, pertencendo a esse grupo o itraconazol e o fluconazol¹. Eles têm as mesmas características de outros azólicos que possuem grande espectro de ação, baixa frequência de resistência primária, bons efeitos in vivo e não apresentam resistência secundária^{1,2}.

A seletividade da ação antifúngica dos imidazois é devida à interferência na biossíntese do ergosterol por meio da inibição da desmetilação do C-14 do esterol e aumento dos C-14 metil intermediários, como o lanosterol,

compostos incapazes de promover o crescimento de leveduras. Com a diminuição do ergosterol, que é o constituinte principal das membranas das leveduras, ocorre a perda do conteúdo intracelular como cátions, proteínas, aminoácidos e nucleotídeos, com alteração do mecanismo da glicose e o não aproveitamento de aminoácidos².

Esses fármacos são largamente prescritos para o tratamento de infecções sistêmicas causadas por fungos, principalmente em pacientes imunocomprometidos^{3,4}. Desde a sua introdução no mercado, têm sido reportadas evidências de efeitos tóxicos associados ao uso. Assim, a incidência de hepatotoxicidade e nefrotoxicidade é induzida por cetoconazol e itraconazol, respectivamente⁵.

A importância dos medicamentos manipulados é dada pelas necessidades diferenciadas de cada paciente, sendo o medicamento manipulado desenvolvido exclusivamente para atender à quantidade e à dosagem ideais para o tratamento, evitando desperdícios e diminuindo o custo do tratamento.

No Brasil, a qualidade desses medicamentos vem sendo amplamente discutida e regulamentada por meio da Resolução RDC nº 67⁶, da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (Anvisa/MS), que instituiu as Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias (BPMF).

As farmácias de manipulação apresentam limitações técnicas para o cumprimento dos regulamentos estabelecidos, no que concerne aos controles de qualidade de matérias-primas, do processo de manipulação e do produto acabado. Isso ocorre devido ao alto custo do investimento em equipamentos de laboratórios de controle e em analistas qualificados.

Objetivo

O objetivo do presente estudo é a identificação do antifúngico fluconazol em cápsulas manipuladas.

Material e métodos

O Laboratório de Antibióticos do Instituto Adolfo Lutz (IAL) Central – órgão da Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo

(CCD/SES-SP) – recebeu uma amostra constituída de seis cápsulas manipuladas e identificadas como sendo o antifúngico fluconazol, para verificação da identidade do produto.

O método empregado para análise das cápsulas foi adaptado da Farmacopéia Americana – Edição 28⁷ (USP-28) –, do ensaio de quantificação de cetoconazol comprimidos, com as seguintes modificações: utilização de uma coluna monolítica (Cromolith) de 10 cm com pré-coluna em fase reversa, com detecção em ultravioleta (UV) no comprimento de onda (λ) de 235 nm, com fluxo de 1,2 mL/min em sistema isocrático, temperatura de 25°C; a fase móvel utilizada foi constituída de uma mistura de (7:3) de dietilamina em metanol (1:500) e uma solução de acetato de amônio (1:200), e ajustado a pH de 5,6 com ácido acético glacial. O diluente utilizado foi à fase móvel. O equipamento utilizado foi cromatógrafo líquido de alta eficiência (HPLC) – Shimadzu CLASS-VP10.

Padrões: miconazol e cetoconazol procedência da USP; e os padrões certificados: metronidazol (base), da Fundação para o Remédio Popular (Furp/SES-SP), tioconazol, fluconazol, itraconazol e secnidazol dos laboratórios Pfizer, Medley, Jansen Cilag e Sanofi Aventis, respectivamente. Esses foram pesados e diluídos adequadamente com o diluente para uma concentração de 100µg/mL, assim como o conteúdo individual das cápsulas também foi preparado na mesma concentração teórica, e injetado 20µL de cada. Os resultados obtidos estão expressos na Tabela 1.

Tabela 1: Tempos de retenção dos antifúngicos fluconazol, itraconazol, miconazol, metronidazol (básico), cetoconazol, secnidazol, tioconazol e das cápsulas analisadas no sistema cromatográfico coluna cromolith C18 de 10 cm com pré-coluna, detecção em UV de $\lambda = 235$ nm, 1,2 mL/min, a 25°C, sistema isocrático, fase móvel constituída de uma mistura de (7:3) dietilamina em metanol (1:500) e uma solução de acetato de amônio (1:200).

Padrões de antifúngicos/ antiparasitário	Tempo de retenção dos padrões (min*)	Cápsulas analisadas	Tempo de retenção das cápsulas (min*)
Miconazol	1,34	Cápsula 1	1,86
Fluconazol	1,42	Cápsula 2	1,86
Secnidazol	1,46	Cápsula 3	1,86
Cetoconazol	3,46	Cápsula 4	1,86
Tioconazol	6,32	Cápsula 5	1,86
Itraconazol	9,77	Cápsula 6	1,86
Metronidazol	1,83		

*Min: minutos.

Resultados e discussão

Após o desenvolvimento das amostras e do padrão fluconazol, verificou-se que os tempos de retenção não foram semelhantes entre a amostra e o padrão, sendo esse o parâmetro utilizado na identificação dos princípios ativos em cromatografia líquida de alta eficiência. Foram testados os outros padrões descritos no mesmo sistema cromatográfico. Conforme mostra a Tabela 1, os tempos de retenção obtidos dos cromatogramas dos padrões miconazol, secnidazol, cetoconazol, tioconazol, itraconazol e metronidazol (nitroimidazol) foram diferentes da amostra constituída de cápsulas. O tempo de retenção do metronidazol (base) foi o que apresentou um valor mais próximo do tempo de retenção da amostra.

O sistema cromatográfico adaptado com as alterações mencionadas mostrou ter uma boa performance na diferenciação dos tempos de retenção e na simetria dos picos cromatográficos, possibilitando a identificação dos seis antifúngicos com estruturas químicas semelhantes, assim como o antiparasitário metronidazol com estrutura química diferente. Esse método poderá ser de escolha para análise de antifúngicos, quando houver queixas encaminhadas ao laboratório relacionadas com a identidade do produto. Após a sua validação, também poderá ser utilizado para a quantificação em medicamentos manipulados ou industrializados.

Podemos concluir, com certeza, que o princípio ativo das cápsulas não era o fluconazol. Além disso, devido à pequena quantidade de cápsulas e indisponibilidade de outros padrões de antifúngicos e/ou de nitroimidazóis, não foi possível identificar o conteúdo das cápsulas.

A troca de fármacos durante a manipulação é grave e pode acarretar consequências sérias. O fluconazol é indicado para candidíase orofaríngea e esofaríngea, mas é ineficaz em pacientes infectados pelo HIV com quadro muito avançado de Aids. Ele possui rápida absorção, alta biodisponibilidade por via oral e

meia vida plasmática relativamente longa^{4,8}. Essas propriedades farmacológicas únicas permitem administração por via oral uma vez por semana, o que é clinicamente vantajoso tanto para infecções sistêmicas como superficiais, favorecendo a aderência dos pacientes ao tratamento⁹. No caso da troca ter sido realizada por outros nitroimidazóis, que entre os efeitos adversos inclui a supressão da imunidade celular, pode ocorrer a estomatite, frequentemente associada ao crescimento excessivo de *Candida sp*, potencializando a doença para a qual foi prescrito o antifúngico fluconazol, além de provocar mutagenesis, carcinogenesis, distúrbios gastrointestinais, principalmente náuseas, gosto metálico, vômitos, diarreias ou constipação intestinal e glossite (inflamação da língua)¹⁰.

O laboratório do Serviço de Medicamentos do IAL recebe dos serviços de vigilância sanitária amostras de matérias-primas e produtos manipulados, provenientes de farmácias de manipulação, para avaliar possíveis desvios de qualidades. Os resultados obtidos nessas avaliações, assim como programas e projetos realizados com produtos manipulados¹¹, nos permitem constatar que as farmácias de manipulação, após a legislação específica para a área, ainda estão em processo de adaptação visando a adequação ao seu cumprimento. A implantação das Boas Práticas de Manipulação permite avaliar e rastrear todo o processo de manipulação, desde a qualificação do fornecedor de matérias-primas até a obtenção do produto manipulado.

Dessa maneira, a fiscalização sanitária das farmácias de manipulação quanto ao cumprimento da RDC nº 67 deve ter o mesmo rigor que tem a indústria farmacêutica no cumprimento das Boas Práticas de Fabricação. Isso porque tanto os fármacos manipulados como os industrializados devem apresentar qualidade, eficácia terapêutica e segurança aos usuários, evitando riscos sanitários como intoxicações, reações adversas e até mesmo a falta de atividade farmacológica.

Referências bibliográficas

1. Bennet JE. Antimicrobial agents. In: Goodman and Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics. 9 ed. New York: Pergamon Press; 1996, p.1175-8.
2. Martindale. The complete drug reference. 34 ed. London: The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. 2005, p. 398-9.
3. Caillot D, Bassaris HA, McGeer AC, Arthur C, Prentice WS, De Beule K. Intravenous itraconazole followed by oral itraconazole in the treatment of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies, chronic granulomatous disease, or AIDS. Clin Infect Dis. 2001;33:83-90.
4. Boogaerts MA, Verhoef GE, Zachee P, Demuyneck H, Verbist L, De Beule K. Antifungal prophylaxis with plasma level. Mycoses. 1989;32(1):103.
5. Girois SB, Chapuis F, Decullier E, Revol BG. Adverse effects of antifungal therapies in invasive fungal infections: review and meta-analysis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2005;24:119-30.
6. Brasil. Resolução RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias. Diário Oficial da União. Poder Executivo. 9 out 2007.
7. United States Pharmacopoeia. 28 ed. Rockville: United States Pharmacopoeia 1 Convention; 2005. p. 1099.
8. Boucher AB, King RS, Wandschneider WI, Hanes DS, Herring IV, Canad WT, Hess MM. Fluconazole pharmacokinetics in burn patients. Antimicrob Agents Chemother. 1998;42(4):930-3.
9. Zanini AC, Oga S. Farmacologia aplicada. 5 ed. São Paulo: Atheneu; 1994. p. 533.
10. Martindale. The complete drug reference. 34.ed. London: The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. 2005, p. 607.
11. Markman BEO, Koschtschak MRW, Auricchio MT. Otimização e validação de método farmacopéico para avaliar possíveis desvios de qualidades de matérias-primas e cápsulas manipuladas contendo hormônios tireoidianos. Rev Inst Adolfo Lutz. 2007;66(3):268-74.

Correspondência/Correspondence to:

Blanca Elena Ortega Markman
Av. Dr. Arnaldo, 355 – Pacaembu
CEP: 01246-902 – São Paulo/SP – Brasil
Tel.: 55 11 3068-2928
E-mail: bmarkman@ial.sp.gov.br

Detecção de triatomíneos da espécie *Rhodnius neglectus* em área urbana de municípios da região de Araçatuba

Thriatomine of the Rhodnius neglectus species detection in urban area of the cities in the region of Araçatuba

Vera Lucia Cortiço Correa Rodrigues, Rubens Antonio da Silva, Dalva Marli Valério Wanderley, Maria Esther de Carvalho, Clovis Pauliquevis Junior

Superintendência de Controle de Endemias. Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo, SP, Brasil

Rhodnius neglectus é a espécie do gênero *Rhodnius* mais amplamente distribuída no Brasil, ocorrendo em 11 Estados (Maranhão, Piauí, Pernambuco, Tocantins, Goiás, Bahia, Minas Gerais, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, São Paulo e Paraná) e no Distrito Federal, entre 3° e 25° de latitude sul, desde o nível do mar até cerca de 1.000 metros de altitude^{1,2,3}. Populações dessa espécie ocorrem frequentemente em palmeiras dos gêneros *Attalea*, *Acrocomia* e *Mauritia*, mas podem também ser encontradas em ninhos de pássaros e de mamíferos, como *Didelphis*^{4,5}. Vários estudos têm salientado a importância de palmeiras como ecótopos naturais de triatomíneos, principalmente do gênero *Rhodnius*, podendo as mesmas funcionar como indicadoras ecológicas de áreas de risco da doença de Chagas, pela presença desses vetores e hospedeiros do ciclo de transmissão do *Trypanosoma cruzi*, agente etiológico da doença.

A invasão de *R. neglectus* no peridomicílio e no intradomicílio tem sido observada em Tocantins, Goiás, Minas Gerais, São Paulo e Paraná⁶⁻⁹, geralmente com baixos índices de infecção por *T. cruzi*. Em território paulista, no período de 1990 a 1999, foram coletados 3.149 exemplares de *R. neglectus*, sendo 2.542 no intradomicílio e 607 no peridomicílio, com índices de infecção por *T. cruzi* de 0,34% e 0,24%, respectivamente. Embora seja um triatomíneo silvestre, que se cria de preferência em palmeiras, pode invadir as habitações humanas e os anexos e, aí, formar colônias.

Fatores climáticos podem afetar a duração do ciclo biológico, a distribuição, a dispersão

pelo voo, o número de repastos e até a probabilidade de transmissão de *T. cruzi* pelos triatomíneos¹⁰. O ciclo biológico de *R. neglectus* em condições de laboratório é muito rápido comparado a outras espécies de triatomíneos, variando de 81 a 225 dias, dependendo das condições de temperatura e umidade relativa⁴. *R. neglectus* mostra nítida correlação entre temperaturas mais altas e diminuição do período embrionário e período médio de desenvolvimento ninfal em condições de laboratório¹¹. Entretanto, temperaturas muito elevadas podem inviabilizar a sobrevivência das colônias, devido à alta mortalidade associada. Porém, em condições naturais, a influência das variações de temperatura e umidade do ambiente pode ser minimizada para as espécies de triatomíneos que vivem em palmeiras. A variação de temperatura e umidade na base das folhas das palmeiras é menor quando comparada ao ambiente externo, favorecendo o desenvolvimento das colônias silvestres em condições climáticas mais estáveis¹².

A estratégia de vigilância entomológica vigente em São Paulo prevê a participação da população na notificação de insetos suspeitos de serem triatomíneos à Superintendência de Controle de Endemias (Sucen) – órgão da Secretaria de Estado da Saúde (SES-SP). O atendimento a toda notificação, com pesquisa entomológica direcionada, ocorre na casa notificante e naquelas situadas em um raio de 200 metros.

Nos municípios de Araçatuba e Birigui, principalmente em sua área urbana, tem sido referida a presença frequente de exemplares

de *R. neglectus* em prédios de apartamentos, principalmente aqueles localizados em andares nivelados com a copa das palmeiras. As 59 notificações procedentes da cidade de Araçatuba, no período de novembro de 2004 a novembro de 2007, somaram 65 exemplares de *R. neglectus*, sendo 64 adultos (45 fêmeas e 19 machos) e 1 ninfa de quinto estágio. O teste de precipitina utilizado para determinar a fonte animal da ingesta do triatomíneo, realizado nesses exemplares, demonstrou que uma das fêmeas havia sugado sangue humano e de cão.

Os atendimentos a essas notificações resultaram no encontro de uma colônia em apartamento localizado no 10º andar, cujo morador havia encaminhado a notificação. Nesse imóvel foram encontradas 20 ninfas (17 de primeiro estágio e 3 de segundo) em um dos quartos. Ao exame microscópico esses triatomíneos revelaram-se negativos para formas flageladas do protozoário causador da doença de Chagas e demonstraram que as três ninfas de segundo estágio alimentaram-se de sangue humano.

Em 2007, foi estudada a dispersão da espécie no município de Araçatuba, podendo-se constatar, após a pesquisa, que de 34 palmeiras (33 palmeira real e uma macaubeira) 25 estavam infestadas por *R. neglectus*, coletando-se 357 exemplares da espécie. A pesquisa das palmeiras necessitou de caminhão tipo Hot Stick, cedido pela Companhia Paulista de Força e Luz (CPFL).

O resultado do estudo demonstrou que:

- as palmeiras podem ser indicadoras da presença de colônias de *Rhodnius neglectus* na zona urbana em que esteja ocorrendo notificações;
- existe a possibilidade de instalação de colônias de triatomíneos nesses ecótopos, associadas principalmente à alimentação de aves; e
- esses triatomíneos podem carrear o *T. cruzi* do ambiente silvestre para a zona urbana através de transporte passivo; portanto, deve-se considerar o risco de transmissão.

A constatação da invasão de insetos triatomíneos da espécie *Rhodnius neglectus*, que vivem em palmeiras, a apartamentos e casas térreas próximas desses ecótopos, nos municípios de Araçatuba e Birigui, levou à elaboração de uma nota de esclarecimento para a população. Nela é destacado o baixo risco de transmissão da doença de Chagas ao homem, uma vez que a sua presença nas palmeiras está associada à existência de animais que servem como fonte de alimento – nesse caso, as aves.

Foi orientado, ainda, sobre os cuidados a serem tomados pelos moradores em suas residências, tais como: telar portas e janelas (com telas comuns utilizadas para impedir acesso de pernilongo); manter camas afastadas das paredes; vistoriar semanalmente estrados e colchões e atrás de quadros e móveis; não permitir presença de ninhos de pássaros no interior dos imóveis; e verificar periodicamente a presença de insetos em abrigos de animais domésticos. Quando do encontro de insetos, enviar os mesmos à Sucen ou à unidade de saúde mais próxima, para a avaliação e tomada de providências.

Registre-se que os triatomíneos capturados no estudo foram examinados e não se encontravam infectados por *Trypanosoma cruzi*. Foi realizado o teste para verificar que animal havia sido utilizado como fonte alimentar, resultando, até o momento, na presença de sangue de ave, refratária à infecção pelo *Trypanosoma cruzi*, e sangue de marsupial.

Uma nota técnica com os esclarecimentos acima foi elaborada e distribuída aos moradores do conjunto residencial afetado. Por tratar-se de fato incomum a presença desses insetos em áreas urbanas – embora as ações de vigilância triatomínica no Estado de São Paulo sejam constantes e abrangentes, uma vez que as áreas de distribuição das espécies ainda apresentam características rurais e periurbanas –, o evento foi exaustivamente explorado pela imprensa local.

Foi elaborado um folheto com orientações sobre a espécie em foco, o qual está sendo utilizado pelo Serviço Regional da Sucen de Araçatuba. Além disso, outra nota técnica foi

divulgada, informando a população sobre o baixo risco de transmissão da doença de Chagas pela picada desse triatomíneo, uma vez que os mesmos não se encontravam infectados. Não havia, portanto, motivo para pânico, pois os órgãos públicos estão atentos ao problema.

Saliente-se que a missão da Suceh é promover o efetivo controle das doenças transmitidas por vetores e seus hospedeiros intermediários no Estado de São Paulo, realizando pesquisas e atividades necessárias ao avanço científico e tecnológico e cooperando técnica e financeiramente com os governos municipais (como executores das ações locais de controle). Ao órgão cabe, ainda, subsidiar o controle de artrópodes peçonhentos e incômodos e outros animais envolvidos na

cadeia epidemiológica das doenças transmitidas por vetores.

No ano de 2008 foram coletados em área urbana 115 exemplares de triatomíneos da espécie em questão, com composição de estádios de 82 adultos e 33 ninfas. Todos os insetos coletados estavam negativos para *Trypanosoma cruzi*.

Neste caso específico, o estudo realizado na área não identificou risco da presença desses insetos para o homem. No entanto, deve ser estimulada a divulgação desse episódio à população local, orientando-a para a efetiva participação na vigilância do seu domicílio. À Suceh cabe atender cada notificação nos domicílio e desencadear as ações necessárias.

Referências bibliográficas

1. Carcavallo RU, Curto de Casas SI, Sherlock I, Galíndez Girón I, Jurberg J, Galvão C, et al. Geographical distribution and altitudinal dispersion. In: Carcavallo RU, Galíndez Girón I, Jurberg J, Lent H editores. Atlas of Chagas disease vectors in Americas. Rio de Janeiro, Fiocruz; 1999. v. 3, p. 471.
2. Lent H, Wygodzinsky P. Revision of the *Triatominae (Hemiptera, Reduviidae)*, and their significance as vectors of Chagas disease. B Am Mus Nat Hist. 1979; 163:520-9.
3. Silveira AC, Feitosa VR, Borges R. Distribuição de triatomíneos capturados no ambiente domiciliar, no período de 1975/83, Brasil. Rev Bras Malariol Trop. 1984;39:15-312.
4. Carcavallo RU, Rodríguez MEF, Salvatella R, Curto de Casas SI, Sherlock I, Galvão C, Rocha DS, et al. Habitat and related fauna. In: Carcavallo RU, Galíndez Girón I, Jurberg J, Lent H, editores. Atlas of Chagas disease vectors in Americas. Rio de Janeiro: Fiocruz; 1998. v. 2, p. 326.
5. Gurgel-Gonçalves R, Duarte MA, Ramalho ED, Romana CA, Cuba CAC. Distribuição espacial de populações de *Triatominae (Hemiptera, Reduviidae)* em palmeiras da espécie *Mauritia flexuosa* no Distrito Federal, Brasil. Rev Soc Bras Med Trop. 2004;37(3):241-7.
6. Barreto MP. Epidemiologia. In: Brener Z, Andrade ZA, editores. *Trypanosoma cruzi* e doença de Chagas. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1979. p. 463.
7. Garcia-Zapata MT, Virgens D, Soares VA, Bosworth A, Marsden PD. House invasion by secondary triatominae species in Mambá, Goiás-Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. 1985;18(3):199-201.
8. Guilherme AL, Pavanelli GC, Silva SV, Costa AL, Araújo SM. Secondary triatomine species in dwellings and other nearby structures in municipalities under epidemiological surveillance in state of Parana, Brasil. Rev Panam Salud Publ. 2001;9(6):385-92.
9. Silva RA, Scandar SAS, Sampaio SMP, Pauliquévis-Júnior C, Rodrigues VLCC. Programa de controle de doença de

- Chagas (PCDCH): *Rhodnius neglectus* (Lent, 1954) (*Hemiptera, Reduviidae, Triatominae*) no Estado de São Paulo, Brasil. Rev Soc Bras Med Trop. 2003;36(Supl1):395.
10. Curto de Casas SI, Carcavallo RU, Galíndez Girón I, Burgos JJ. Bioclimatic factors and zones of life. In: Carcavallo RU, Galíndez Girón I, Jurberg J, Lent H, editores. Atlas of Chagas disease vectors in Americas. Rio de Janeiro: Fiocruz; 1999. v. 3, p. 471.
 11. Rocha DS, Jurberg J, Carcavallo RU, Cunha V, Galvão C. Influência da temperatura e umidade no desenvolvimento de *Rhodnius neglectus* Lent, 1954 em laboratório (*Hemiptera, Reduviidae, Triatominae*). Rev Soc Bras Med Trop. 2001;34(4):357-63.
 12. Lorenzo MG, Minoli SA, Lazzari CR, Paula AS, Diotaiuti L. Microclima dos ecótopos naturais das espécies do gênero *Rhodnius* no município de Tocantinópolis, Estado de Tocantins, Brasil. Rev Soc Bras Med Trop. 2003;36(Supl1):425.

Correspondência/Correspondence to:

Vera Lucia Cortiço Correa Rodrigues
Superintendência de Controle de Endemias
Rua Paula Souza, 1.566
CEP: 01027-000 – São Paulo/SP – Brasil
Tel.: 55 11 3066-8906
E-mail: sucen-dcv@sucen.sp.gov.br

Febre amarela silvestre no Estado de São Paulo, 2009

Wild yellow fever in the State of São Paulo, 2009

Divisão de Doenças Transmitidas por Vetores e Zoonoses. Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac". Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo, SP, Brasil

Situação da febre amarela silvestre

O Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac" (CVE) – órgão da Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CCD/SES-SP) –, registrou, no mês de março de 2009, 29 notificações de casos suspeitos de febre amarela silvestre (FAS) em território paulista. Desses, 18 casos foram confirmados, sendo dez com evolução para a cura e oito para o óbito (letalidade de 44,4%). Sete casos foram descartados, e quatro permanecem em investigação. Os locais prováveis de infecção (LPI) foram: divisa de Itatinga

com Avaré, com três casos confirmados com provável exposição durante atividade profissional no meio rural, seis casos confirmados no município de Sarutaiá, provavelmente durante atividade de lazer, e outros nove casos confirmados no município de Pirajú, relacionados a atividades de lazer e trabalho em área rural (Tabela 1).

A distribuição de casos de febre amarela silvestre por data de início de sintomas mostra o primeiro caso suspeito em 22 de fevereiro e o último em 22 de março de 2009. Entre os casos em investigação, o primeiro iniciou sintomas no dia 3 de março e o último em 23 do mesmo mês (Figura 1).

Tabela 1. Distribuição das notificações de casos de febre amarela silvestre por classificação e município provável de infecção. São Paulo, 31 de março de 2009.

Município provável de infecção**	Confirmados		Descartados		Em investigação		Total de notificações	
	Casos	Óbitos*	Casos	Óbitos*	Casos	Óbitos*	Casos	Óbitos*
Sarutaiá	6	1	-	-	-	-	6	1
Itatinga	3	1	5	-	1	1	9	2
Pirajú	9	6	2	-	3	1	14	7
Total	18	8	7	-	4	2	29	10

*Os óbitos estão incluídos no total dos casos.

**Local provável de infecção dos casos notificados permanece em investigação, podendo sofrer alteração.

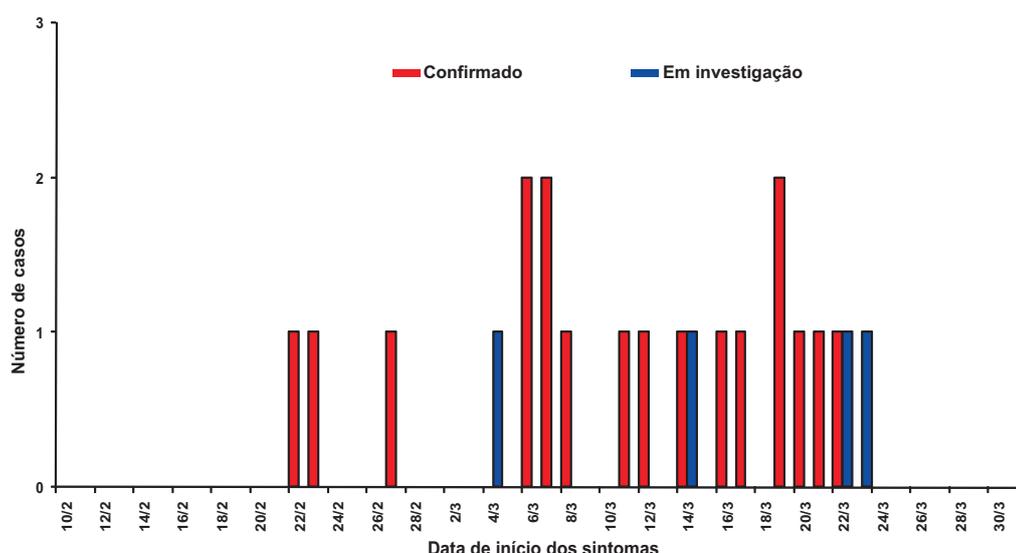


Figura 1. Casos confirmados e em investigação de febre amarela silvestre, por data de início de sintomas. São Paulo, fevereiro e março de 2009.

Entre os 18 casos confirmados para FAS, 12 eram do sexo masculino e 6 do feminino. A idade variou entre 4 dias de vida e 51 anos. Todos os casos eram não-vacinados contra a febre amarela e estiveram em atividades no meio rural ou silvestre, locais prováveis de infecção.

Trinta e um casos estão em avaliação a partir da busca ativa de sintomáticos leves com exposição provável em Pirajú e em Sarutaiá, aguardando confirmação laboratorial.

Mortes de primatas e epizootias por FA

Para classificar e mapear as notificações de ocorrências de morte de primatas e epizootias confirmadas por febre amarela silvestre considerou-se:

- Morte de primata: rumor de morte de primata, investigada por autoridade de saúde pública, com verificação da área, do número de animais acometidos (doentes e mortos), definição da localização geográfica (referência ou precisão por GPS) e, se possível, com coleta de amostras para diagnóstico.
- Epizootia de primata por febre amarela confirmada por laboratório: morte de primata com evidência laboratorial de infecção pelo vírus da febre amarela em pelo menos um animal.

De setembro de 2008 até 29 de março de 2009, foram notificados 46 eventos envolvendo a morte de primatas, que acometeu pelo menos 60 animais, distribuídos em 17 municípios do Estado. Não houve confirmação laboratorial da circulação do vírus da febre amarela nas amostras analisadas.

Situação atual da vacinação contra FA

O Estado de São Paulo possui uma extensa área geográfica, onde a vacinação contra a febre amarela é recomendada na rotina, predominantemente na região Noroeste, uma vez que há circulação esporádica do vírus na região. Nessas localidades, deve-se manter elevada taxa de cobertura vacinal, intensificando

a vigilância de epizootias de primatas como sinal alerta para a ocorrência da doença.

Os municípios com indicação de intensificação de vacinação contra febre amarela, em situações de emergência de saúde pública, são definidos a partir de critérios de classificação de áreas afetadas ou ampliadas, baseados na evidência da circulação do vírus: ocorrência de epizootias confirmadas para a febre amarela, casos humanos confirmados ou isolamento de vírus em vetores silvestres.

Desde outubro de 2008 até março de 2009, foram distribuídas 2.180.000 doses de vacina contra a febre amarela nas áreas com recomendação em todo o Estado, incluindo aquelas previamente consideradas de risco. A partir da ocorrência da emergência de saúde pública, foi iniciada vacinação casa a casa na área de Sarutaiá, Itatinga e Pirajú e nos municípios da área ampliada (Tabela 2).

Eventos adversos à vacina contra FA

No caso da febre amarela, o Sistema de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacina não registrou casos graves suspeitos de evento adverso pós-vacina no período entre outubro de 2008 e março de 2009.

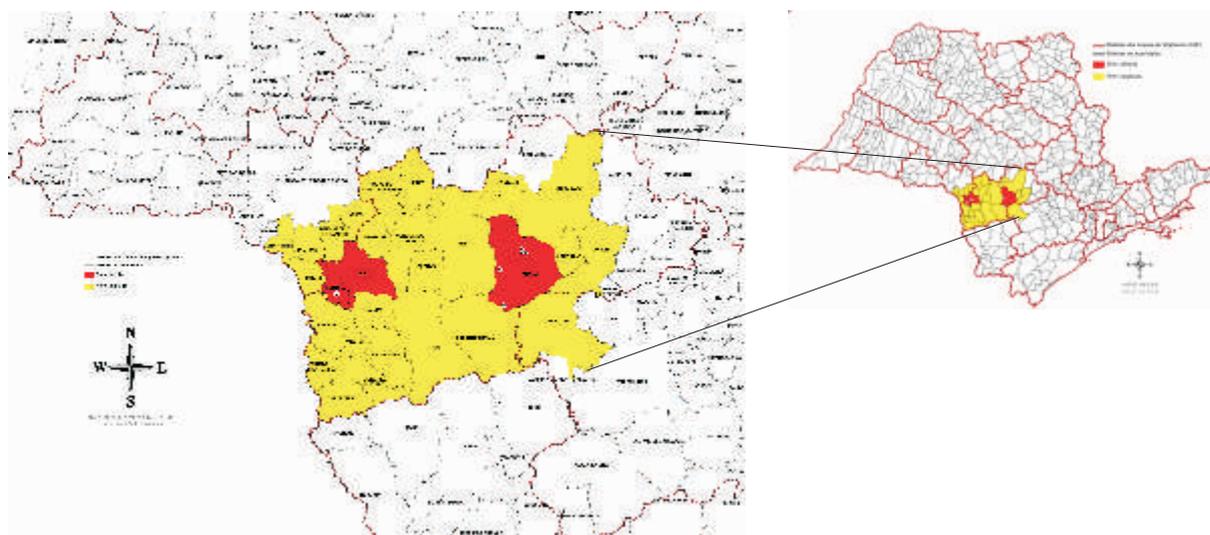
Área afetada pela febre amarela silvestre

Classificação de áreas de intensificação das ações para a febre amarela (Mapa 1 e Tabela 2).

a) Área afetada: constituída por municípios com evidência da circulação do vírus da febre amarela:

- caso humano confirmado. Considerar o local provável de infecção (LPI);
- epizootia de primata por febre amarela confirmada por laboratório;
- epizootia de primata por febre amarela confirmada por vínculo epidemiológico; e
- isolamento do vírus da febre amarela em mosquitos.

b) Área ampliada: municípios contíguos à área afetada.



Mapa 1. Municípios com recomendação de vacinação contra febre amarela, segundo área afetada e área ampliada. Estado de São Paulo, 2009.

Tabela 2. Municípios com recomendação de vacinação contra febre amarela, segundo área afetada e área ampliada. Estado de São Paulo, 2009.

Municípios	Status	População IBGE 2008
Sarutaiá	Afetada	3.789
Piraju	Afetada	29.282
Itatinga	Afetada	18.761
Avaré	Ampliada	83.744
Águas de Santa Bárbara	Ampliada	5.580
Angatuba	Ampliada	22.877
Arandu	Ampliada	6.204
Barão de Antonina	Ampliada	2.833
Bernardino de Campos	Ampliada	10.780
Bofete	Ampliada	9.194
Botucatu	Ampliada	128.397
Cerqueira César	Ampliada	17.147
Chavantes	Ampliada	12.652
Coronel Macedo	Ampliada	5.370
Fartura	Ampliada	14.985
Iaras	Ampliada	5.420
Ipaussu	Ampliada	13.521
Itaí	Ampliada	23.828
Itaporanga	Ampliada	14.752
Manduri	Ampliada	9.051
Óleo	Ampliada	2.729
Paranapanema	Ampliada	17.558
Pardinho	Ampliada	5.285
Pratânia	Ampliada	4.555
Taguaí	Ampliada	10.542
Taquarituba	Ampliada	22.978
Tejupá	Ampliada	5.096
Timburi	Ampliada	2.567
Total		509.477

Fonte: CVE/CCD/SES-SP/MS

Recomendações

Tendo em vista que a ocorrência de epizootias e/ou de casos humanos de febre amarela silvestre compreende uma área geográfica circunscrita do Estado de São Paulo, recomenda-se:

1. Priorizar a imunização das pessoas, a partir de 6 meses de idade, não-vacinadas nos últimos dez anos, residentes ou viajantes que se deslocam para os municípios de área afetada ou ampliada, ilustrados no Mapa 1 e descritos na Tabela 2.

2. Não está indicada a revacinação em período inferior a dez anos da última dose.

3. Deve ser realizada busca ativa de não-vacinados em todos os municípios com indicação de vacinação, independente de suas coberturas vacinais, especialmente em áreas rurais.

4. Diante de um rumor de morte de primata, as autoridades de saúde locais (mais informações no site www.cve.saude.sp.gov.br) devem imediatamente fazer a investigação preliminar, verificando o número provável de animais acometidos (doentes e mortos), prioritariamente com coleta de material para diagnóstico e definição da localização geográfica por GPS ou ponto de referência, quando não disponível aquela ferramenta. O evento será classificado como epizootia por FAS após avaliação adequada e em comum acordo com o CVE/SES-SP e Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS). Nestes episódios, se necessário, também devem ser coletados vetores para buscar evidência de circulação viral.

5. Notificar todo caso suspeito de FA o mais breve possível.

6. Todo caso humano suspeito de FA ou morte de macacos deve ser notificado, por telefone, à Secretaria Municipal de Saúde, que, em conjunto com CVE/CCD/SES-SP e SVS/MS, definirá as condutas a serem imediatamente desenvolvidas.

7. Considerando a situação de risco na Argentina, em comum acordo com o Ministério da Saúde desse país, recomenda-se a vacinação para todas as pessoas com destino às áreas afetadas daquele país, com antecedência mínima de dez dias. Essa recomendação é válida apenas para aqueles não-vacinados ou com mais de dez anos de vacinação.

Outras informações sobre febre amarela estão disponíveis na Central Centro Vigilância Epidemiológica (0800 555466) da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo e no Disque Saúde (0800-61-1997) do Ministério da Saúde, bem como nos sites oficiais das respectivas instituições: www.cve.saude.sp.gov.br e www.saude.gov.br/svs.

Ações realizadas

As ações de vigilância epidemiológica desencadeadas em Sarutaiá, Itatinga e Pirajú consistiram na busca ativa e investigação de casos suspeitos em humanos, identificação de mortes de primatas não-humanos, pesquisa entomológica e controle vetorial. Iniciado bloqueio casa a casa de vacinação contra febre amarela nos três municípios atingidos, estendendo-se a vacinação para as cidades da área ampliada, conforme Mapa 1 e Tabela 2.

Em Sarutaiá foi realizada avaliação sorológica em suscetíveis. Foram registrados rumores de morte de macaco apenas na área rural do município de Pirajú, sem a notificação de epizootia na região nos últimos meses.

As ações de vigilância vêm sendo realizadas em conjunto pela Coordenadoria de Controle de Doenças, Centro de Vigilância Epidemiológica, Instituto Adolfo Lutz, Grupo de Vigilância Epidemiológica de Botucatu e Superintendência de Controle de Endemias, órgãos vinculados à Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, pelas Secretarias Municipais de Saúde e Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde.

Correspondência/Correspondence to:

Divisão de Doenças Transmitidas por Vetores Zoonoses
Centro de Vigilância Epidemiológica
Av. Dr. Arnaldo, 351 – 6º andar – Pacaembu
CEP: 01246-000 – São Paulo/SP – Brasil
Tel.: 55 11 3066-8762 – E-mail: dvzoo@saude.sp.gov.br

Avaliação de serviços básicos de saúde para a mulher: doenças sexualmente transmissíveis e o cuidado sob a perspectiva da complexidade

Silvia Helena Bastos de Paula, Ana Lúcia da Silva. Instituto de Infectologia Emílio Ribas. São Paulo, SP, Brasil, 2008. [Doutorado – Área de Concentração: Infectologia em Saúde Pública – Programa de Pós-graduação em Ciências. Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo – CCD/SES-SP]

Discute-se o cuidado com a saúde das mulheres na prevenção e assistência às doenças sexualmente transmissíveis (DST) nos serviços de atenção básica do Sistema Único de Saúde (SUS) da cidade de São Paulo. Foi objetivo da pesquisa avaliar o cuidado às mulheres na prevenção e assistência em caso de DST, sob a ótica dos princípios da complexidade, segundo Edgar Morin. O estudo utiliza método qualitativo e transversal, com triangulação de fontes de dados. Foi realizado no ano de 2007 em três unidades básicas de saúde (UBS) da capital paulista. Foram levantados laudos de exames de Papanicolaou emitidos de janeiro a junho de 2007 e ouvidos profissionais e usuárias. Realizou-se observação nos serviços, entrevistas com uso de roteiro semiestruturado e grupo focal com usuárias. Para analisar os dados buscou-se apoio em três princípios do pensamento complexo: dialógico, da recursividade organizacional e da representação hologramática. Os indicadores em uso nas UBS para a questão das DST expressam visão linear do cuidado com as mesmas. Nas UBS observadas, o exame de Papanicolaou é entregue depois de 30 a 40 dias de sua realização; e dos 4.779 exames, 58% apresentaram alterações como: HPV (1,2% média), tricomoníase (3,3%), *Gardnerella* (40,4%), candidíase (8,6%) e cocos e bacilos (46%). O dado quantitativo não leva em conta os movimentos de recursividade entre o serviço, o profissional e a usuária, as questões dialógicas relativas a iniciativas de gerência e de profissionais para a criação de novas estratégias de atendimento, nem refletem o modelo de atenção adotado. Considera-se que os atuais indicadores fornecem visão fragmentada das práticas de cuidado realizadas para a mulher no trato com as DST, não refletindo o princípio hologramático, referencial desta pesquisa. Finalizando, são propostos sinalizadores como contribuição para planejar as ações e a organização do cuidado das DST com base nas ocorrências negativas encontradas nos serviços e a inclusão da contribuição de usuárias no planejar e avaliar a atenção no território sob a característica de cuidado complexo e culturalmente aceitável.

Suporte Financeiro: CCD/SES-SP

Correspondência:

Silvia Helena Bastos de Paula
Instituto de Saúde
Rua Santo Antonio, 590 – Bela Vista
CEP: 01314-000 – Sao Paulo/SP – Brasil
Tel.: 55 11 3293-2286
E-mail: silviabastos@isaude.sp.gov.br

Efeito moluscicida de extratos de *Piperaceae* sobre no vetor da esquistossomose *Biomphalaria glabrata*

Ludmila Nakamura Rapado¹, Massuo Jorge Kato², Toshie Kawano¹

¹Laboratório de Parasitologia e Malacologia, Instituto Butantan. ²Laboratório de Química e Produtos Naturais, Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil, 2008. [Mestrado – Área de Concentração: Pesquisas Laboratoriais em Saúde Pública – Programa de Pós-graduação em Ciências. Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo – CCD/SES-SP]

A esquistossomose mansônica é uma doença parasitária que ocorre em 54 países, principalmente da América do Sul, do Caribe, da África e do Leste do Mediterrâneo. No Brasil, estima-se que de 5 milhões a 6 milhões de pessoas estejam infectadas e 30 mil expostas ao risco de infecção. É uma doença típica de região pobre e está associada à falta de saneamento básico, utilização de água contaminada na agricultura, trabalhos domésticos e lazer. O método de controle mais eficaz é o uso de moluscicidas que eliminam ou reduzem a população do caramujo hospedeiro intermediário do parasita. A preocupação com a preservação ambiental, o alto custo e a recorrente resistência do caramujo aos moluscicidas sintéticos têm incentivado o estudo de moluscicidas de origem vegetal. Neste trabalho, a ação moluscicida de extratos vegetais da família *Piperaceae* foi avaliada em caramujos adultos e embriões de *Biomphalaria glabrata*. Foram realizados estudos com 18 espécies vegetais, totalizando 20 extratos provenientes de caule, folha e raiz. Os caramujos foram previamente submetidos às concentrações de 500 ppm e 100 ppm para seleção dos extratos com potencial moluscicida. Os extratos que provocaram 100% de mortalidade a 100 ppm foram selecionados para a obtenção da CL₉₀ (concentração letal a 90% da população estudada). As espécies *Piper aduncum*, *Piper crassinervium*, *Piper cuyabanum*, *Piper diospyrifolium* e *Piper hostmannianum* apresentaram efeito moluscicida com 100% de mortalidade dos caramujos, em concentrações que variaram de 60 ppm a 100 ppm. Posteriormente, extratos nessas faixas de concentração foram submetidos a diferentes estádios embrionários de *B. glabrata* para o estudo da ação ovicida, obtida nas espécies *P. cuyabanum* e *P. hostmannianum* com 100% de mortalidade dos embriões a concentração de 20 ppm.

Suporte financeiro: CCD/SES-SP

Correspondência:

Ludmila Nakamura Rapado
Instituto Butantan
Av. Vital Brasil, 1.500
CEP: 05503-900 – São Paulo/SP – Brasil
Tel.: 55 11 3726-7222, ramal 2281
E-mail: ludmila@butantan.gov.br

Avaliação de procedimentos analíticos para a determinação de lipídios e ácidos graxos em produtos alimentícios

Sabria Aued-Pimentel, Mahyara Markievicz Mancio Kus, Edna Emy Kumagai, Valter Ruvieri, Odair Zenebon. Divisão de Bromatologia e Química. Instituto Adolfo Lutz. São Paulo, SP, Brasil, 2008. [Doutorado – Área de Concentração: Pesquisas Laboratoriais em Saúde Pública – Programa de Pós-graduação em Ciências. Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo – CCD/SES-SP]

As abordagens e legislações sobre rotulagem nutricional dos alimentos são temas novos. Não estão uniformizadas as definições sobre os componentes lipídicos, bem como os métodos analíticos a serem adotados, inclusive nos laboratórios brasileiros. Na legislação nacional, a gordura total (GT) para fins de rotulagem nutricional é definida como o conjunto de substâncias de origem vegetal ou animal, formada de triacilglicerol (TAG) e pequenas quantidades de não-glicerídeos, principalmente fosfolipídios. Já pelas legislações dos Estados Unidos e Canadá, a GT é a soma dos ácidos graxos (AG) das diferentes classes de lipídios expressa como TAG. Essa definição limita o que é considerado gordura para fins de rotulagem nutricional. Os ácidos graxos saturados (AGS), mono, polinsaturados (AGP) e *trans* (AGT) devem ser expressos como ácidos graxos livres, de acordo com as três legislações. Visando atender à legislação dos Estados Unidos, foram desenvolvidos métodos hidrolíticos, como o AOAC 996.06, de extração e determinação da GT a partir dos AG obtidos por cromatografia gasosa (GC/DIC). A Comissão do Codex Alimentarius tem proposto o endosso desse método para a determinação de GT e AG para fins de rotulagem nutricional nas disputas comerciais. Considerando os aspectos abordados, o presente trabalho teve como objetivo comparar o método AOAC 996.06 modificado com procedimentos convencionais para a determinação de GT, AGS, AGP e AGT em amostras de alimentos de referência e comerciais. Os métodos gravimétricos convencionais para GT seguiram a AOAC e as normas do Instituto Adolfo Lutz (IAL). Os ácidos graxos foram determinados por cromatografia em fase gasosa, a partir dos ésteres metílicos preparados segundo método de Hartman e Lago. O método AOAC 996.06 para extração e quantificação de GT, AGS e AGT por GC/DIC com as modificações implementadas no trabalho, tais como a esterificação dos AG segundo Hartman e Lago, e a simplificação dos aparatos para extração revelaram resultados satisfatórios e menor exposição do analista a solventes tóxicos. A determinação da GT por cálculo matemático abreviou consideravelmente o tempo de análise, sendo o método aplicável a todas matrizes analisadas.

Suporte Financeiro: CCD/SES-SP e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp)

Correspondência:

Sabria Aued-Pimentel
Divisão de Bromatologia e Química – IAL
Av. Dr. Arnaldo, 355
CEP: 01246-902 – São Paulo/SP – Brasil
Tel.: 55 11 3068-2939
E-mail: spimente@ial.sp.gov.br

Evaluation of basic health services designed for women: sexually transmitted diseases and health care under the perspective of complexity

Silvia Helena Bastos de Paula, Ana Lúcia da Silva. Instituto de Infectologia Emílio Ribas. São Paulo, SP, Brasil, 2008. [Doutorado – Área de Concentração: Infectologia em Saúde Pública – Programa de Pós-graduação em Ciências. Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo – CCD/SES-SP]

Women's health care, for prevention and assistance to Sexually Transmitted Diseases (DST) is discussed in basic attention services of the Unified Health System (SUS) in the city of São Paulo. The objective of this research was to evaluate women care in the prevention and the assistance in cases of DST, under the perspective of complexity, according to Edgar Morin. This study employed qualitative and transverse methods, with a triangulation of the data sources. The study was performed in 2007, in three Basic Health Unities (UBS) in the city of São Paulo, capital of the State with the same name. Reports of Papanicolau exams made during January to July, 2007, were analyzed and professionals and the clientele were interviewed. Service observation was also performed, interviews were made with the use of a semistructured script and focal groups with the women who used these services. In order to perform data analysis, three principles of the complex thought were adopted: dialogic, of organizational resourcefulness and hologramatic representation. Indicators used in the UBS for DST subjects expressed a linear vision of women care. In the UBS observed, Papanicolaou exams are forwarded to the women 30 to 40 days after collection; from the 4.779 exams, 58% presented alterations such as: HPV (1,2% in average) thricomoniasis (3,3%), Gardnerella (40,4%), candidiasis (8,6%) and coccus and bacillae (46%). Quantitative data does not take into account the resource movements between services, professional and the women who attend these services, as well as dialogic subjects relative to managerial and professional initiatives to create new attention strategies and also do not reflect the adopted model of attention. It is considered that the current indicators yield a fragmented vision of women care practices in the attention to DST, and do not reflect the hologramatic principle, which is a referential of this research. Finally, we propose signals as a contribution to action planning and organization of the care for DST, based on the negative occurrences discovered in the services and the inclusion of the contribution of the women who attend these services, planning and evaluating the attention in this area with the characteristics of complex care which is acceptable by the cultural point of view.

Financial support: CCD/SES-SP

Correspondence to:

Silvia Helena Bastos de Paula
Instituto de Saúde
Rua Santo Antonio, 590 – Bela Vista
CEP: 01314-000 – Sao Paulo/SP – Brasil
Tel.: 55 11 3293-2286
E-mail: silviabastos@isaude.sp.gov.br

Moluscicide effect of Piperaceae extrata on the vector of Biomphalaria glabrata schistosomiasi

Ludmila Nakamura Rapado¹, Massuo Jorge Kato², Toshie Kawano¹.

¹Laboratório de Parasitologia e Malacologia, Instituto Butantan. ²Laboratório de Química e Produtos Naturais, Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil, 2008. [Mestrado – Área de Concentração: Pesquisas Laboratoriais em Saúde Pública – Programa de Pós-graduação em Ciências. Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo – CCD/SES-SP]

Mansonic schistosomiasis is a disease occurring in 54 countries, especially in South America, the caribbean, Africa and the East of the Mediterranean. In Brazil, it is estimated that 5 to 6 million people are infected and 30 million are exposed to infection risks. This is a disease which is typical of the poorer regions, and is associated to the lack of sanitation, the use of contaminated water in agriculture, domestic work and leisure. The most efficient measure of control is the use of moluscides that eliminate or reduce the population of the snail which is the intermediate host of the parasite. The concern regarding environmental preservation, high costs and the recurrence insistence of the snail to synthetic moluscides play a major role to endorse the use of moluscides deriving from vegetables. In this paper, the moluscicide action of vegetable extracts from the Piperaceae family was evaluated in adult snails and embryos of Biomphalaria glabrata. Studies included 18 vegetable species, in a total of 20 extracts deriving from stems, leaves and roots. Snails were previously exposed to concentrations of 500 ppm and 100 ppm, in order to select the extracts that had moluscicide potential. The extracts that provoked 100% of mortality at 100 ppm were selected in order to obtain the CL₉₀ (lethal concentration at 905 of the population under study). The species Piper aduncum, Piper crassinervium, Piper cuyabanum, Piper diospyrifolium and Piper hostmannianum presented moluscicide effect with 100% mortality of the snails in concentrations that varied from 60 ppm to 100 ppm. Afterwards, the extracts in this level of concentration were exposed to different embryo stages of B. glabrata, in order to study the ovicide action, obtained in the species P. cuyabanum and P. hostmannianum, with 100% embryo mortality at a concentration of 20 ppm.

Financial support: CCD/SES-SP

correspondence to:

Ludmila Nakamura Rapado
Instituto Butantan
Av. Vital Brasil, 1.500
CEP: 05503-900 – São Paulo/SP – Brasil
Tel.: 55 11 3726-7222, ramal 2281
E-mail: ludmila@butantan.gov.br

Evaluation of analytic procedures for determination of lipids and fatty acids in alimentary products

Sabria Aued-Pimentel, Mahyara Markievicz Mancio Kus, Edna Emy Kumagai, Valter Ruvieri, Odair Zenebon. Divisão de Bromatologia e Química. Instituto Adolfo Lutz. São Paulo, SP, Brasil, 2008. [Doutorado – Área de Concentração: Pesquisas Laboratoriais em Saúde Pública – Programa de Pós-graduação em Ciências. Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo – CCD/SES-SP]

Approaches and legal dispositions regarding nutritional facts on food products packaging are new subjects. Definitions of lipidic components are not uniform, as well as analytic methods that should be adopted, including for Brazilian laboratories. In the national legal dispositions of Brazil, total fats (GT) for the proposals of nutritional facts in packaging, are defined as the set of substances of vegetable or animal origin, composed by triacilglicerol (TAG) and small amounts of non glycerides, mainly phospholipidics. According to the law of the United States and Canada, GT is the sum of fatty acids (AG) of different classes of lipidics, expressed as TAG. This definition is the limit of what is considered fat for nutritional labels. Saturated fatty acids (AGS), mono, polyunsaturated (AGP) and trans (AGT) must be expressed as free fatty acids, according to the three legislations. Regarding adequation to American Law, hydrolytic methods were developed, such as the AOAC 996.06, for extraction and determination of GT from the AG obtained by gassy chromatography (GT/DIC). The Codex Alimentarius Commission has proposed to endorse this method in order to determine GT and AG for nutritional labels in commercial disputes. Taking these aspects into account, this paper aims to compare the AOAC 996.06 method modified with conventional procedures for the determination of GT, AGS, AGP and AGT in food samples, both commercial and for reference. Gramimetric methods for GT were performed according to the AOAC and the dispositions of Adolfo Lutz Institute (IAL). Fatty acids were determined by chromatography in gassy phase, up from the methylic esteris prepared according the method of Hartman and Lago. The AOAC 996.06 method for the extraction and quantification of GT, AGS and AGT by GC/DIC, with the changes implemented to this action, such as sterification of the AG according to Hartman and Lago, and the simplification of the apparatus needed for extraction revealed satisfactory results and lesser exposition of the analyst to toxic solvents. Determination of GT by mathematic calculus shortened significantly the time necessary for analysis, becoming the suitable method for all matrixes analyzed.

Financial support: CCD-SES/SP e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp)

Correspondence to:

Sabria Aued-Pimentel
Divisão de Bromatologia e Química – IAL
Av. Dr. Arnaldo, 355
CEP: 01246-902 – São Paulo/SP – Brasil
Tel.: 55 11 3068-2939
E-mail: spimente@ial.sp.gov.br

Instruções aos Autores

Missão

O **Boletim Epidemiológico Paulista (Bepa)** é uma publicação mensal da Coordenadoria de Controle de Doenças (CCD), órgão da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES-SP) responsável pelo planejamento e execução das ações de promoção à saúde e prevenção de quaisquer riscos, agravos e doenças, nas diversas áreas de abrangência do Sistema Único de Saúde de São Paulo (SUS-SP). Editado nos formatos impresso e eletrônico, documenta e divulga trabalhos relacionados a essas ações, de maneira rápida e precisa, estabelecendo um canal de comunicação entre as diversas áreas do SUS-SP. Além de disseminar informações entre os profissionais de saúde de maneira rápida e precisa, tem como objetivo incentivar a produção de trabalhos técnico-científicos desenvolvidos no âmbito da rede pública, proporcionando a atualização e, conseqüentemente, o aprimoramento dos profissionais e das instituições responsáveis pelos processos de prevenção e controle de doenças, nas esferas pública e privada.

Política editorial

Os manuscritos submetidos ao Bepa devem atender às instruções aos autores, que seguem as diretrizes dos *Requisitos Uniformes para Manuscritos Apresentados a Periódicos Biomédicos*, editados pela Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (Committee of Medical Journals Editors - Grupo de Vancouver), disponíveis em: <http://www.icmje.org/>.

Após uma revisão inicial para avaliar se os autores atenderam aos padrões do Bepa, os trabalhos passam por processo de revisão por dois especialistas da área pertinente, sempre de instituições distintas daquela de origem do artigo, e cegos quanto à identidade e vínculo institucional dos autores. Após os pareceres, o Conselho Editorial, que detém a decisão final sobre a publicação ou não do trabalho, avalia a aceitação do artigo sem modificações, a sua recusa ou devolução ao autor com as sugestões apontadas pelo revisor.

Tipos de artigo

Artigos de pesquisa – Apresentam resultados originais provenientes de estudos sobre quaisquer aspectos da prevenção e controle de agravos e de promoção à saúde, desde que no escopo da epidemiologia, incluindo relatos de casos, de surtos e/ou vigilância. Esses artigos devem ser baseados em novos dados ou perspectivas relevantes para a saúde pública. Devem relatar os resultados a partir de uma perspectiva de saúde pública, podendo, ainda, ser replicados e/ou generalizados por todo o sistema (o que foi encontrado e o que a sua descoberta significa).

Revisão – Avaliação crítica sistematizada da literatura sobre assunto relevante à saúde pública. Devem ser descritos os procedimentos adotados, esclarecendo os limites do tema. Os artigos desta seção incluem relatos de políticas de saúde pública ou relatos históricos baseados em pesquisa e análise de questões relativas a doenças emergentes ou reemergentes.

Comunicações rápidas – São relatos curtos destinados à rápida divulgação de eventos significativos no campo da vigilância à saúde. A sua publicação em versão impressa pode ser antecedida de divulgação em meio eletrônico.

Informe epidemiológico – Tem por objetivo apresentar ocorrências relevantes para a saúde coletiva, bem como divulgar dados dos sistemas públicos de informação sobre doenças e agravos e programas de prevenção ou eliminação de doenças infectocontagiosas.

Informe técnico – Texto institucional que tem por objetivo definir procedimentos, condutas e normas técnicas das ações e atividades

desenvolvidas no âmbito da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES-SP). Inclui, ainda, a divulgação de práticas, políticas e orientações sobre promoção à saúde e prevenção e controle de agravos.

Resumo – Serão aceitos resumos de teses e dissertações até um ano dois anos após a defesa.

Pelo Brasil – Deve apresentar a análise de um aspecto ou função específica da promoção à saúde, vigilância, prevenção e controle de agravos nos demais Estados brasileiros.

Atualizações – Textos que apresentam, sistematicamente, atualizações de dados estatísticos gerados pelos órgãos e programas de prevenção e controle de riscos, agravos e doenças do Estado de São Paulo.

Editoriais – São escritos por especialistas convidados a comentar artigos e tópicos especiais cobertos pelo Bepa.

Relatos de encontros – Devem enfatizar o conteúdo do evento e não sua estrutura.

Cartas – As cartas permitem comentários sobre artigos veiculados no Bepa, e podem ser apresentadas a qualquer momento após a sua publicação.

OBs – Os informes técnicos, epidemiológico, Pelo Brasil, atualizações e relatos de encontros devem ser acompanhados de carta do diretor da instituição à qual o autor e o objeto do artigo estão vinculados. Modelo disponível em: ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/outros/MOD_CIENCIA_INSTIT_BEPA.pdf.

Apresentação dos trabalhos

O trabalho deverá ser anexada uma carta de apresentação, assinada por todos os autores, dirigida ao Conselho Editorial do *Boletim Epidemiológico Paulista*. Nela deverão constar as seguintes informações: o trabalho não foi publicado, parcial ou integralmente, em outro periódico; nenhum autor tem vínculos comerciais que possam representar conflito de interesses com o trabalho desenvolvido; todos os autores participaram da elaboração do seu conteúdo (elaboração e execução, redação ou revisão crítica, aprovação da versão final).

Os critérios éticos da pesquisa devem ser respeitados. Nesse sentido, os autores devem explicitar em MÉTODOS que a pesquisa foi concluída de acordo com os padrões exigidos pela Declaração de Helsink e aprovada por comissão de ética reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), vinculada ao Conselho Nacional de Saúde (CNS), bem como registro dos estudos de ensaios clínicos em base de dados, conforme recomendação aos editores da Lilacs e Scielo, disponível em: <http://bvsmodeo.bvsalud.org/site/lilacs/homepage.htm>. O nome da base de dados, sigla e/ou número do ensaio clínico deverão ser colocados ao final do RESUMO.

O trabalho deverá ser redigido em Português do Brasil, com entrelinhamento duplo. O manuscrito deve ser encaminhando em formato eletrônico (*e-mail*, disquete ou CD-ROM) e impresso (folha A4), aos cuidados do editor científico do Bepa, no seguinte endereço:

Boletim Epidemiológico Paulista

Av. Dr. Arnaldo, 351, 1º andar, sala 135
Cerqueira César – São Paulo/SP – Brasil
CEP: 01246-000
e-mail: bepa@saude.sp.gov.br

Estrutura dos textos

O manuscrito deverá ser apresentado segundo a estrutura das normas de Vancouver: TÍTULO; AUTORES e INSTITUIÇÕES; RESUMO e ABSTRACT; INTRODUÇÃO; METODOLOGIA; RESULTADOS; DISCUSSÃO e CONCLUSÃO (se houver); AGRADECIMENTOS; REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS; e TABELAS, FIGURAS e FOTOGRAFIAS.

A íntegra das instruções aos autores quanto à categoria de artigos, processo de arbitragem, preparo de manuscritos e estrutura dos textos, entre outras informações, está disponível no *site*: http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa37_autor.htm.



**SECRETARIA
DA SAÚDE**

